

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON
GASTROSQUISIS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA.”**

POR

DRA. ANA BEATRIZ HINOJOSA AMAYA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

FEBRERO 2018

**BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON GASTROSQUISIS EN
UNA POBLACIÓN MEXICANA**

POR

DRA. ANA BEATRIZ HINOJOSA AMAYA

***COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA***

Aprobación de la Tesis:

**Dra. Marisol Ibarra Ramírez
Director de la tesis**

**QFB. José de Jesús Lugo Trampe
Codirector de Tesis**

**Dr. med. Laura Elia Martínez de Villarreal
Jefe del Departamento de Genética**

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

**BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON
GASTROSQUISIS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA**

Este trabajo fue realizado en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. Marisol Ibarra Ramírez y co-dirección de la Dra. med. Laura Elia Martínez de Villarreal y el QFB. José de Jesús Lugo Trampe.

**Dra. Marisol Ibarra Ramírez
Director de tesis**

**Dr. med. Laura Elia Martínez de Villarreal
Jefe del Departamento de Genética**

**QFB. José de Jesús Lugo Trampe
Codirector de tesis**

AGRADECIMIENTOS

- Se agradece a los pasantes de medicina de genética de diversas generaciones que ayudaron en el reclutamiento de pacientes.
- Servicios de Salud de Nuevo León por permitir revisar el registro de defectos al nacimiento.
- Departamentos de pediatría y obstetricia del Hospital Universitario y Hospital Regional Materno Infantil por la referencia de pacientes.
- Personal de enfermería tanto del departamento de genética como de pediatría y obstetricia del H. Universitario y H. Materno Infantil por su apoyo en la toma de muestras.
- Familiares de pacientes por su interés y participación en el estudio.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	VIII
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	IX
RESUMEN.....	XI
ABSTRACT.....	XII
Capítulo I.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- Definición e historia.....	1
1.2.- Epidemiología.....	4
1.3.- Evolución.....	5
1.4.- Embriología y patogénesis.....	5
1.5.-Factores de riesgo.....	8
1.5.1.- Factores de riesgo genéticos.....	8
1.5.2.-Modelos animales.....	11
1.5.3.-Factores de riesgo no genéticos.....	12
1.5.4.-Factores de riesgo epidemiológicos.....	12
1.5.5.- Edad Materna.....	13
1.5.6.- Índice de masa corporal materna.....	13
1.5.7.- Procesos infecciosos.....	14
1.5.8.- Inmunotolerancia.....	15
1.5.9.-Consumo de sustancias durante el embarazo.....	16
1.5.10.- Consumo de medicamentos.....	18
Capítulo II.- JUSTIFICACIÓN.....	21
Capítulo III.- HIPÓTESIS.....	22
3.1.-Hipótesis.....	22
3.2.-Hipótesis nula.....	22

Capítulo IV.- OBJETIVOS.....	23
4.1.-Objetivo general.....	23
4.2.-Objetivos específicos.....	23
Capítulo V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
5.1.-Diseño de estudio.....	24
5.2.- Población.....	24
5.3.- Descripción.....	24
5.4.-Toma de muestra.....	25
5.5.-Procesamiento de muestras.....	25
5.6.-Análisis de genotipificación mediante sondas Taqman...	25
5.7.- Análisis estadístico.....	26
Capítulo VI.- RESULTADOS.....	28
Capítulo VII.- DISCUSIÓN.....	37
Capítulo VIII.- CONCLUSIONES.....	40
Capítulo IX .- REFERENCIAS.....	41
Capítulo X.- ANEXOS.....	49
10.1.- Aprobación de comité de ética.....	49
10.2.- Cuestionario.....	50
Capítulo XI.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	60

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1.- Tabla 1.- Teorías de desarrollo de gastrosquisis.....	7
2.- Tabla 2.- Factores de riesgo genético.....	11
3.- Tabla 3.- Variantes genéticas analizadas.....	26
4.- Tabla 4.- Información de madres casos y controles.....	30
5.- Tabla 5.- Frecuencias alélicas y genotípicas en casos y controles.....	31
6.- Tabla 6.- Análisis de cuatro modelos hereditarios en variantes.....	32

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1.- Descripción de Defecto.....	2
Figura 2.- Manejo temporal mediante bolsa de Silo.....	3
Figura 3.- Distribución de las complicaciones reportadas en los pacientes.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ADD1:	Aducina 1
AEBP1:	Proteína 1 de Unión y Potenciador de Adipocitos
AGT:	Angiotensinógeno
AINES:	Antiinflamatorios No Esteroideos
Anti-CT IgG:	Inmunoglobulina Gamma anti-Chlamydia trachomatis
AP-2a:	Proteína Activadora 2 alfa
BMP1:	Proteína Morfogénica Ósea tipo 1
CO2:	Dióxido de Carbono
CYP1A:	Citocromo P450, Familia 1, Subfamilia A
DNA:	Ácido Desoxirribonucleico
DTN:	Defecto de Tubo Neural
ETS:	Enfermedad de Transmisión sexual
ICAM:	Molécula de Adhesión Intercelular
IMC:	Índice de Masa Corporal
LSD:	Dietilamida de Ácido Lisérgico
MTHFR:	Metilentetrahidrofolato Reductasa
NAT2:	N-Acetiltransferasa 2
NBDPS:	National Birth Defects Prevention Study
Nfk-B:	Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las Células B Activadas
NOS:	Sintasa de Óxido Nítrico
NPPA:	Péptido Natriurético tipo A
PCR:	Reacción en Cadena de Polimerasa
Pitx-2:	Proteína homeodominio Pituitaria 2
qPCR:	PCR Cuantitativa o en Tiempo Real
RYVEMCE:	Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas
SCNN1A:	Subunidad 1 alfa de canal de sodio epitelial
SNP:	Polimorfismo de un Solo Nucleótido

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

RESUMEN

Introducción.- La gastrosquisis es un defecto congénito cuya frecuencia mundial se ha incrementado globalmente en los últimos 20 años. Sin embargo, la etiología sigue siendo desconocida. En otras poblaciones se han encontrado variantes genéticas asociadas a riesgo. En México no existen estudios de la interacción de factores genéticos y ambientales para el desarrollo de gastrosquisis.

Material y métodos.- Estudio piloto de binomio madre e hijo, transversal, observacional, descriptivo de casos y controles. Se incluyeron casos de gastrosquisis no sindrómica nacidos de Hospitales de Nuevo León. Los controles fueron muestras de DNA de niños sin antecedente de defectos congénitos y madres de neonatos sanos nacidos en Hospital Universitario. Se analizaron 10 variantes en 8 genes asociados a riesgo alto de presentar gastrosquisis. Se determinaron frecuencias alélicas, genotípicas y se calcularon OR.

Resultados.- Se estudiaron un total de 30 casos de gastrosquisis, 104 muestras de niños controles y 100 madres controles. Se encontró riesgo asociado en peso bajo materno, exposición a consumo de sustancias como tabaco, alcohol y drogas y antecedente de ETS e infecciones urinarias. No hubo diferencia significativa en las frecuencias alélicas y genotípicas. Se encontró un factor protector al presentar la variante rs281417 en el gen *ICAM5* en el modelo de sobredominancia.

Discusión.- Al igual que en estudios previos, se encontró asociación entre varios factores no genéticos. No se encontró asociación de riesgo en las variantes genéticas estudiadas, sin embargo, la muestra del estudio es pequeña y se valoraron pocas variantes.

Conclusiones.- Es el primer estudio en población Mexicana que analiza interacción de factores genéticos y no genéticos para desarrollo de gastrosquisis. Es importante realizar estudio más amplio para poder tener un mayor entendimiento del mecanismo de desarrollo de este defecto.

ABSTRACT

Introduction.- Gastroschisis is a congenital defect whose global frequency has increased in the past 20 years. Nevertheless, the etiology is largely unknown. Studies in other populations have found genetic risk factors associated. In Mexico, there are no studies of interactions of genetic and non-genetic factors for the developing of gastroschisis.

Methods.- A pilot descriptive case-control study of mother-child binomium. Cases of non-syndromic gastroschisis born in Hospitals of Nuevo Leon were included. Controls were DNA samples of children without congenital defects and mothers of healthy neonates born in the University Hospital. We analyzed ten variants in eight genes associated with high risk of gastroschisis. Allelic, genotypic frequencies and Odd Ratio were calculated.

Results.- A total of 30 mother-child binomium cases, 104 control children and 100 control mothers were included. We found associated risk with low maternal weight, exposure of substance abuse like tobacco, alcohol and drugs, and exposure to sexual transmitted diseases and urinary infections. We did not found significant difference in allelic and genotypic frequencies between cases and controls. We found a protective factor with the rs281417 variant in *ICAM5* gene in the overdominant model of inheritance.

Discussion.- As previously reported, we found association between several non-genetic factors. We did not found any risk association in the gene variants studies. Nevertheless, our sample was small and we studied few genetic variants.

Conclusions.- This is the first study in Mexican population that analyzes the interaction of genetic and non-genetic factors for gastroschisis. It is important to do a larger study with the objective of having a better understanding of the mechanism of development of this congenital defect.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La gastrosquisis se ha convertido en un problema de salud público a nivel nacional e internacional. En nuestro país la incidencia ha aumentado y esto es consistente con los reportes internacionales desde hace 20 años. A pesar de que se han realizado numerosos estudios para determinar su etiopatogenia, ésta aún permanece desconocida. Se han realizado a su vez estudios de casos y controles para encontrar factores de riesgo que pudieran estar involucrados. La importancia de este padecimiento es que los defectos congénitos son en nuestro país la segunda causa de mortalidad en niños menores de un año y si bien en la gastrosquisis se ha reportado una sobrevida mayor al 90% en países desarrollados, sigue siendo un padecimiento con alta morbilidad en la infancia. El conocer la etiología de este padecimiento, nos facilitaría la comprensión del mecanismo en que se puede llevar a cabo y nos permitiría tomar medidas preventivas.

1.1.- Definición e historia.

La gastrosquisis es un defecto congénito de la pared abdominal en el cual existe una herniación del contenido intraabdominal. Este defecto se encuentra localizado con mayor frecuencia en región paraumbilical derecha y se caracteriza por presentar un cordón umbilical intacto y contenido abdominal libre sin estar cubierto de membranas (Ilustración 1). [1]



Figura 1.- Descripción de defecto. 1.- Asas intestinaes libres en region paraumbilical derecha. 2.- Cordón umbilical íntegro. (López-Valdéz JA et al., Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011)

La primera descripción clara de gastrosquisis fue hecha por Calder en 1733 al describir a “un neonato que presentaba gran proporción de sus intestinos expuestos sin los tegumentos del abdomen”. [2] Sin embargo no fue hasta el año de 1894, que el término gastrosquisis fue acuñado por primera vez por Taruffi, “*gastro*” significa vientre y “*schisis*” separación. [3]

En 1943, el doctor Edwards Walkins de Virginia escribió el reporte del primer tratamiento quirúrgico exitoso de un defecto de cierre de pared abdominal en un neonato, el cual consideró como gastrosquisis. Las vísceras fueron colocadas en la cavidad abdominal rociadas con cristales de sulfanidamida. Al día 16 posterior de la cirugía el bebé fue dado de alta. A los 30 días post operado se revaloró y se observó que ganaba peso. Posterior a este cierre primario exitoso, los cirujanos se vieron a la tarea de poder realizarlo en defectos grandes con gran desproporción viscero-

abdominal para minimizar el aumento de presión intra-abdominal creada por la reducción.

En 1995 Fischer et al. describieron el cierre con reducciones seriadas usando un silo con un anillo de resorte. [4]

Actualmente existen tres abordajes de manejo quirúrgico para el tratamiento de gastrosquisis: [1]

- Reducción primaria con cierre quirúrgico de la fascia.
- Colocación de bolsa de silo, reducciones seriadas y cierre tardío de fascia (Ilustración 2).
- Reducción primaria o tardía sin cierre de fascia.



Figura 2.- Manejo temporal mediante bolsa de Silo.

1.2.- Epidemiología

La gastrosquiosis tiene una prevalencia mundial de 0.5-7 por cada 10 000 recién nacidos vivos. Es más frecuente en mujeres con una relación 1:1.3 entre hombres y mujeres. [5] Su incidencia ha aumentado a nivel mundial de 10 a 20 veces en los últimos 20 años. [6]

En Estados Unidos de América la prevalencia de gastrosquiosis presentó un incremento de de 2.32 en 10 000 recién nacidos en 1995 a 4.42 en 10 000 en el 2005. Este incremento ocurrió principalmente en mujeres jóvenes menores de 20 años, presentando éstas 7.2 veces más frecuente hijo con gastrosquiosis comparado con mujeres de 25-29 años. Las mujeres de 20 a 25 años presentaron una frecuencia 3 veces mayor. [7]

Posteriormente en un nuevo estudio que se realizó de 2006 a 2012 se encontró un incremento de 3.6 por 10 000 nacimientos en 1995-2005 a 4.9 por 10 000 nacimientos durante el período de 2006-2012. Esto quiere decir que la prevalencia aumentó un 30% durante el segundo período. Los grupos raciales con mayor prevalencia fueron las madres caucásicas e hispanas menores de 20 años (18.1 y 16.1 por 10 000 nacimientos respectivamente), sin embargo el aumento en prevalencia se presentó en todos los grupos raciales y de edad materna. [8]

En México la prevalencia reportada por el RYVEMCE en 1975 fue de 1.4 en 10 000 nacimientos, mientras que en 2002 incrementó a 5.1 en 10 000. [6]

En el estado de Nuevo León, ubicado al Noreste de México, presentó una incidencia de 0.85 en 10 000 recién nacidos vivos en el 2011 e incrementó a 3.43 en 10 000 recién nacidos vivos en el 2014. [9]

En el Hospital Universitario “José Eleuterio González” en Monterrey, el cual es un hospital de tercer nivel y de referencia para pacientes del Noreste de México hubo un incremento en la incidencia de 11.1 en 10 000 en el 2004 a 23 en 10 000 en el 2008. [10]

1.3.- Evolución

La sobrevivencia de gastrosquisis es de alrededor del 90% en países desarrollados y de 40-50% en países en vías de desarrollo. Las causas de mortalidad reportadas son: complicaciones de prematuridad, sepsis neonatal, isquemia intestinal, insuficiencia renal aguda o falla orgánica múltiple. De forma prenatal 10% muere y la interrupción de embarazo se realiza en 26.5%. [5]

1.4.- Embriología y patogénesis.

A los 21 días de gestación en etapa de disco trilaminar, el embrión está localizado entre la cavidad amniótica y saco vitelino. Al formarse el tubo neural los bordes del disco se pliegan ventralmente para formar los pliegues laterales que se extienden hacia abajo. Al formarse los pliegues cefálico y caudal a los 24 días, inicia el plegamiento del embrión para dar origen al tallo de Yolk. La apertura alrededor de estos tallos a los 28 días forma el anillo umbilical, que contiene el conducto y las arterias vitelinas, el alantoides, el tallo conector y un canal comunicante entre las cavidades intra y extraembrionarias. A los 29 días, el tubo intestinal forma un asa sobre la cual se forma la arteria mesentérica superior por la coalescencia de las arterias vitelinas; a los 37 días, el conducto vitelino y el tallo conector se aproximan hasta emerger para formar el cordón umbilical. Las fuerzas responsables de esta unión involucran el movimiento y la fusión de los pliegues laterales hacia la línea media. En el proceso de fusión se involucran mecanismos como apoptosis, interacción célula-célula y migración celular. [11]

A partir de lo descrito anteriormente, se han establecido algunas hipótesis para explicar porque ocurre este defecto. Existen en general dos corrientes para explicarlo,

los que sugieren que el defecto es una malformación, es decir que se debe a un defecto intrínseco, y los que están a favor de que sea una disrupción, es decir, la interrupción del desarrollo previamente normal. Las hipótesis se explican de forma resumida en la tabla 1. [12-20]

La primera hipótesis establecida por Duhamel y cols. en 1963 habla sobre un probable defecto en la diferenciación de la mesénquima embriónica (somatopleural) posterior a una exposición terogénica durante la cuarta semana postconcepcional. [12]

En 1975 Shaw et al. describen una ruptura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical durante el tiempo de herniación fisiológica de las asas intestinales o posterior en el período fetal debido a un retraso en el cierre del anillo umbilical. [13]

De Vries et al. en 1980 proponen una involución anormal de la vena umbilical derecha que conlleva a una alteración de crecimiento y viabilidad de la mesénquima que resulta en un defecto en la formación de la piel en el área paraumbilical y la subsecuente evisceración intestinal a través del defecto. [14]

En 1981 Hoyme *et al.* describen una disrupción de la arteria onfalomesentérica que conlleva a infarto y necrosis en la base del cordón umbilical con la subsecuente herniación intestinal. [15]

En el 2007 Feldkamp y cols realizan una revisión de las hipótesis existentes y sugieren que la gastrosquisis representa una malformación al ser causada por un defecto primario de cierre de la pared abdominal anterior que ocurre entre la semana cuatro y cinco postconcepcional.[16]

Sadler et al. apoyan en el 2010 la teoría de Duhamel en la cual los pliegues laterales juegan un rol muy importante en el cierre de la pared anterior y que ésta se realiza

muy temprano en el desarrollo alrededor de la tercera y cuarta semana de gestación. [17]

En 2011, Lubinsky y cols. sugieren una desregularización estrogénica que se encuentra en mujeres jóvenes y primigestas que ocasionan trombocitosis en vasos vitelinos y como consecuencia una disrupción vascular en el período de desarrollo de cierre de pared abdominal. [18]

En 2014 Bargy F y Beaudoin S proponen que la gastrosquisis se debe probablemente a una ruptura amniótica a lo largo del cordón umbilical en un pars flácida entre las semanas 8 y 11 de gestación y como consecuencia el intestino medio se traslada libremente a la cavidad abdominal. [19-20] Aún no se ha encontrado una teoría que explique en su totalidad los eventos que dan lugar a la gastrosquisis.

Tabla 1.- Teorías para el desarrollo de gastrosquisis.

Teorías para el desarrollo de gastrosquisis			
Malformación (Defecto intrínseco)		Disrupción (Interrupción de desarrollo previamente normal)	
Autores	Teoría	Autores	Teoría
Duhamel et al (1963)	Defecto en diferenciación de mesénquima somatopleural posterior a exposición en semana 4 postconcepcional	De Vries et al (1980)	Involución de vena umbilical derecha que conlleva a defecto en formación de piel en área paraumbilical y subsecuente evisceración intestinal
Feldkamp et al (2007)	Defecto primario de cierre de pared abdominal entre	Hoyme et al (1981)	Disrupción de arteria onfalomesentérica, infarto y necrosis en la base del cordón

	semana 4 y 5 postconcepcional		umbilical y subsecuente herniación intestinal
Sadler et al (2010)	Alteración en pliegues laterales, los cuales juegan rol importante en cierre de pared anterior, entre 3ra y 4ta semana de gestación	Stevenson et al (2009)	Fracaso de saco vitelino y estructuras relacionadas a incorporarse en el tallo umbilical
Bargy et al (2014)	Ruptura amniótica a lo largo de cordón umbilical en un pars flácida entre semanas 8 a 11, y como consecuencia intestino medio se traslada libremente a cavidad abdominal.	Lubinsky et al (2011)	Desregularización estrogénica que ocasionan trombocitosis en vasos vitelinos y disrupción vascular en el cierre de pared abdominal

1.5.-Factores de riesgo

La gastrosquisis es un padecimiento multifactorial en el que participan factores genéticos y ambientales para su desarrollo, sin embargo, no se conoce con certeza todos los factores involucrados. Se han realizado estudios para determinar factores de riesgo tanto genéticos como ambientales, demográficos y sociales, los cuales se analizan a continuación.

1.5.1.- Factores de riesgo genéticos

Torfs et al en el 2006 investigaron 32 polimorfismos en genes involucrados en la angiogénesis, integridad de los vasos sanguíneos, reparación de heridas, fuerza

dérmica y epidérmica en un estudio de 57 casos de gastrosquisis y 506 controles. Este estudio encontró que variantes génicas que han sido implicadas en la regulación de la presión sanguínea e interacción célula-célula estaban asociadas con un incremento en el riesgo de gastrosquisis en caso de ser heterocigotos. Algunas variantes mostraron una fuerte interacción con el tabaquismo materno, lo cual apoya la hipótesis de un compromiso vascular como parte de la etiología multifactorial de la gastrosquisis, involucrando tanto genes como factores ambientales. El riesgo era mayor si presentaban polimorfismos en los genes *NOS3*, *NPPA*, *ADD1*, *ICAM1* y *CYP1A1*2A* en caso de que la mujer tuviera como antecedente el tabaquismo positivo. [21]

Jenkins et al. en el 2014 realizaron un estudio en el cual incluyeron 108 familias caucásicas y 62 familias hispanas que tuvieron antecedente de hijo con gastrosquisis. Los controles fueron 1147 familias caucásicas y 337 familias hispanas. Se analizaron 5 polimorfismos en tres genes de enzimas involucradas en el metabolismo de algunas sustancias contenidas en el humo de tabaco (*CYP1A1*, *CYP1A2*, y *NAT2*). Se encontraron 3 polimorfismos de riesgo: *CYP1A1*2A* para madres caucásicas que fumaron de forma periconcepcional (OR=0.38, 95% CI 0.15-0.98), y *NAT2*6* para madres hispanas que no eran fumadoras (aOR=2.17, 95% CI 1.12-4.19) y sus hijos (aOR=2.11, 95% CI 1.00-4.48). [22]

En el 2001 Komuro et al. analizaron 11 pacientes con gastrosquisis y realizaron análisis mutacional de los exones 2-15 del gen de la proteína morfogénica ósea 1 (*BMP-1*) al ser demostrado un fenotipo similar a gastrosquisis en un modelo murino, sin embargo no se encontraron variantes en ninguno de los casos. [23]

Cardonick et al. en el 2004 realizaron un estudio de 31 casos con gastrosquisis y 52 controles buscando asociación entre la predisposición genética a tromboembolismo y riesgo de presentar gastrosquisis. Se buscaron variantes en los genes *MTHFR*, protrombina y Factor V de Leyden, sin embargo, no se encontró mayor riesgo entre pacientes con estas variantes y presentación de gastrosquisis. [24]

En el 2016 Padula AM et al. realizaron un estudio de casos y controles en 228 individuos buscando asociación de riesgo al presentar polimorfismos en 20 genes que se involucran en distintas vías metabólicas como metabolismo de homocisteína, regulación de la presión sanguínea, coagulación, interacción célula-célula y respuesta inflamatoria. Se estudiaron 75 variantes en estos genes.

Entre las mujeres de 20 a 24 años se encontró un aumento en el riesgo asociado con variantes heterocigotas en el gen *NOS3* (rs1800779) OR=3.6, (s2373962) OR=4.6 (rs4496877) OR=3.4 y (rs6951150) OR= 4.3. En mujeres mayores de 25 años se encontró riesgo asociado a variantes homocigotas en el gen *ADD1* (rs2285084) OR= 6.4.

Se encontró un mayor riesgo de gastrosquisis entre madres sin consumo de multivitamínicos y las siguientes variantes en estado heterocigoto: *ADD1* (rs10026792) OR=3.4, *ICAM4* (rs281438) OR=4.9, *ICAM5* (rs281417) OR=12.1. Hubo menor riesgo en madres que consumieron multivitamínicos y las variantes en estado heterocigoto de *ADD1* (rs7678161) OR= 0.2 e *ICAM1* (rs281432) OR=0.3.

En este mismo estudio llamó la atención algunos resultados no esperados. Las variantes heterocigotas de *MTHFR* (rs1801133) y *AGT* (rs699) se asociaron con un aumento en el riesgo (OR= 3.3 y OR= 2.6 respectivamente) en madres que consumieron multivitamínicos y la variante *SCNN1A* (rs2228576) se asoció a un riesgo disminuído (OR=0.6) entre madres no consumidoras de vitaminas. [25] (Tabla 2)

Tabla 2.-Factores de riesgo genéticos para desarrollo de gastrosquisis.

Autores	Diseño	Población de estudio	Resultados
Komuro et al. 2001	Prevalencia de mutaciones en exones 2-15 de BMP1 Inducción de mesodermo	11 casos	No se encontraron variantes
Cardonik et al. 2004	Casos y controles MTHFR, Factor V Leyden, protrombina Predisposición a trombosis	31 casos 52 controles	No se encontró mayor riesgo asociado
Torfs et al. 2006	Casos y controles 32 variantes y tabaquismo materno Angiogénesis	57 casos 506 controles	NOS3 NPPA ADD1 ICAM1 CYP1A1*2A
Feldkamp et al. 2012	Casos y controles caucásicos Variantes en gen AEBP1 Diferenciación muscular	40	No se encontró diferencia significativa
Jenkins et al. 2014	Casos y controles variantes en genes de CYP1A1, CYP1A2, y NAT2 Metabolismo y tabaquismo	Casos: 108 familias caucásicas y 62 hispanas Controles: 1147 caucásicas y 337 hispanas	Madres caucásicas tabaquismo +: CYP1A1*2A (OR=0.38) Madres hispanas tabaquismo -: NAT2*6 (aOR=2.17) y los hijos (aOR=2.11)
Padula AM et al. 2016	Casos y controles 20 genes, 75 variantes Angiogénesis	228	20-24 años: NOS3 >25 años: ADD1 Sin consumo de AF: ADD1 e ICAM4

1.5.2.-Modelos animales

Brewer et al. analizaron defectos del desarrollo de pared abdominal ventral y su cierre en embriones murinos *AP-2a* knock-out en donde se encontró que presentaban un anillo umbilical anormalmente grande comparado con el wild-type. Esto condicionaba la protrusión del hígado e intestino a través de este anillo. Sugieren que el defecto pudiera ser causado por una alteración en dos mecanismos del desarrollo distintos: la migración de uno o múltiples pliegues mesodérmicos primarios y/o depósito celular insuficiente en la placoda de la pared abdominal localizada en el anillo umbilical. [26]

En el 2012 Feldkamp et al. Realizaron un estudio de 40 casos de gastrosquisis y controles caucásicos. Se buscaron polimorfismos de riesgo en el gen *AEBPI*, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de variantes en *AEBPI* entre los casos y controles. [27]

Eng D et al. estudiaron 20 genes blanco de la vía Pitx2 en ratones y encontraron una asociación entre alteraciones en esta vía y defectos de cierre de pared abdominal. Estos hallazgos también sugieren que Pitx2 es un inhibidor de la apoptosis celular que contribuye a estos defectos. [28]

Zhang et al. encontraron en modelos murinos una alteración de la vía Wnt asociada a defectos de pared anterior y proponen que una disrupción en la señalización epitelio-mesénquima podría ser el mecanismo que ocasione la mayor parte de los defectos de pared anterior. [29]

1.5.3.-Factores de riesgo no genéticos

La gastrosquisis es un defecto que se presenta en alrededor del 90% de los casos de manera aislada. Sólo en el 14% se asocia a otras malformaciones. El 1.2% de los casos se asocia a cromosopatías y 0.7% a síndromes no cromosómicos. [30] El riesgo de recurrencia en familias se ha calculado en alrededor de un 2.4%. [31-32]

1.5.4.-Factores de riesgo epidemiológicos

A pesar de que el incremento en la incidencia de gastrosquisis ha sido a nivel mundial, se ha encontrado una mayor frecuencia en ciertas poblaciones. Baer et al. en el 2014 realizó un estudio de casos y controles para buscar factores de riesgo

maternos asociados a gastrosquisis. En este estudio se observó una mayor frecuencia de gastrosquisis en hijos de madres hispánicas. [33]

Se realizó un estudio epidemiológico en la ciudad de México en el período de 2010 a 2012. Se revisó un total de 43 expedientes con diagnóstico de gastrosquisis. El 51% de los casos fueron mujeres y 48% varones. El municipio de Ixtapalapa presentó la mayor frecuencia de casos en el Estado de México (17.3%) y la delegación Cuauhtémoc en el Distrito Federal (38.8%). Las regiones geográficas donde se presentaron la mayoría de los casos se caracterizan por una población de estrato socioeconómico y cultural bajo, mayor frecuencia de madres jóvenes y solteras con pobre control prenatal, y estado nutricional materno deficiente. También esas regiones presentan alta incidencia de uso de drogas ilícitas, tabaquismo y alcoholismo. [34]

1.5.5.- Edad Materna

En un estudio de casos y controles de diversos defectos congénitos en alrededor de 10 estados en USA realizado en un período de 10 años (1997-2007) se asoció la edad materna menor a 20 años con riesgo de presentar descendencia con gastrosquisis, probablemente porque las mujeres adolescentes están expuestas a mayores conductas de riesgo (OR: 6.1; 95% CI, 4.8–8.0). [35]

1.5.6.- Índice de masa corporal materna

En diversos estudios se ha visto asociado un bajo índice de masa corporal materno y ocurrencia de gastrosquisis. En el 2016, Hale J, et al. publicaron un estudio de casos y controles en una población del Reino Unido. Se analizaron 115 casos de gastrosquisis y 345 controles, sin embargo, se obtuvo una discreta y no significativa asociación inversa entre el BMI materno y la ocurrencia de gastrosquisis. [36]

Block et al. realizaron un estudio de asociación de IMC materno y defectos congénitos en Florida. Se realizó de 2004 a 2009. El diseño fue de casos y controles

y tuvo una muestra de 1, 334, 431 recién nacidos. Se encontró una asociación inversa significativa entre el IMC materno y la ocurrencia de gastrosquisis. [37]

Siega-Riz et al. publicaron en el 2009 un estudio de 464 casos de gastrosquisis y 4842 controles sanos buscando asociación con BMI materno y edad materna. Al igual que los estudios previos se encontró una asociación inversa de IMC materno y ocurrencia de gastrosquisis. Este riesgo fue más alto si además la mujer era joven (OR= 7.0). [38]

1.5.7.- Procesos infecciosos

Feldkamp et al. en el 2008 hicieron un estudio en 10 diferentes estados de USA. Participaron 505 casos y 4924 controles. Madres de pacientes con gastrosquisis menores de 25 años reportaron mayor frecuencia de infecciones urinarias solas y en asociación con infección de transmisión sexual y se encontró un mayor riesgo significativo de presentar hijos con gastrosquisis (OR= 4.0). [39]

En el estudio que realizaron Baer R et al. en el 2015 de búsqueda de factores de riesgo maternos para gastrosquisis, se encontró un mayor riesgo en madres menores de 20 años con infecciones de transmisión sexual (OR= 2.0) e infección urinaria (OR= 1.5). En madres de 20 a 24 años hubo un discreto aumento del riesgo al presentar infecciones virales (OR=2.0) u otro tipo de infección (OR= 2.0). En madres mayores de 24 años hubo mayor riesgo si presentaron infecciones virales (OR= 2.1). [33]

En el 2014 Yazdy MM et al. publicaron un estudio multicéntrico de Estados Unidos y Canadá de 249 casos y 7104 controles y estudiaron la asociación de infecciones genitourinarias en el primer trimestre de embarazo con riesgo de tener hijos con gastrosquisis. Mujeres que presentaron cualquier tipo de infección presentaron un riesgo de 1.8 veces más. En mujeres menores de 25 años el OR para solamente infecciones de vías urinarias fue de 2.6 y en mujeres mayores fue de 1.8. Cuando se

consideraba tanto la edad materna joven y las infecciones genitourinarias se observó un efecto sinérgico. (OR= 24.8 para IVU y OR= 15.5 para ETS). [40]

Feldkamp ML et al. publicaron en el 2015 un estudio de casos y controles investigando la asociación entre la seropositividad para infección de *Chlamydia trachomatis* y gastroquiasis. Se incluyeron mujeres embarazadas con productos con gastroquiasis (33) y mujeres embarazadas con ultrasonidos normales (66). Se realizó en la Universidad de Utah y se midieron anti-CT IgG1 e IgG3. Los casos presentaron una media de inicio de actividad sexual fue menor y el número de parejas sexuales fue significativamente mayor que los controles (OR= 3.3). La seropositividad de anti-CT IgG3 confirió riesgo en los casos (aOR = 3.9). [41]

1.5.8.- Inmunotolerancia

Algunos estudios han encontrado una asociación con el cambio de pareja o tiempos de cohabitación y la aparición de gastroquiasis. Se ha propuesto una hipótesis inmunológica en la cual el tiempo corto de cohabitación representa un período insuficiente de tiempo para desarrollar tolerancia a factores antígenos paternos, particularmente si hay cambio de pareja reciente.

En un estudio de casos y controles, multicéntrico sudamericano se buscó asociación de gastroquiasis con tiempo de cohabitación de la pareja. Aquellas parejas con un tiempo de cohabitación corto, el cual se definió ser menor de un año, presentaron mayor riesgo de tener un hijo con gastroquiasis (OR: 2.36%) que aquellas con un tiempo de cohabitación mayor a un año independientemente de ser primigrávida o multigrávida. [42]

En el 2006 Chambers C et al. publicaron sobre el riesgo de cambio de pareja y la ocurrencia de gastroquiasis. Utilizaron un diseño de casos y controles. Se analizaron un total de 102 madres de casos aislados de gastroquiasis y 117 madres de niños sanos, sin defectos. El riesgo fue 7.81 veces mayor en madres multigrávidas quienes

cambiaron de pareja. La interacción entre la edad materna joven y el cambio de pareja no potenció el riesgo. [43]

1.5.9.-Consumo de sustancias durante el embarazo

Al presentarse la gastrosquisis en madres jóvenes, muchas de ellas adolescentes se han realizado estudios en los cuales se busca encontrar asociación entre teratógenos u otros factores ambientales que pudieran estar involucrados en la alta frecuencia que se presenta este padecimiento en este grupo de edad, ya que estas mujeres por lo general no planean el embarazo y tienden a presentar conductas de riesgo para defectos congénitos sobre todo la exposición a sustancias.

Tabaquismo

Teniendo en cuenta la hipótesis de una probable disrupción vascular en la patogénesis de la gastrosquisis, el tabaquismo materno durante el embarazo es un factor de riesgo propuesto para gastrosquisis al ser ésta una sustancia vasoconstrictora. Mac Bird et al. encontró una modesta asociación de tabaquismo materno y presentar hijos con gastrosquisis (aOR= 1.51). [37,44] Baer et al. en el 2015 reportaron también el tabaquismo como factor de riesgo (OR= 2.2). [33] Sin embargo, ha sido una modesta asociación, por lo que como se comentó anteriormente, Jenkins et al. en el 2014 realizaron un estudio de casos y controles analizando la interacción de 5 polimorfismos en tres genes y el consumo de tabaco materno en población caucásica e hispana. [22]

Consumo de alcohol

Werler et al. en 1992 realizaron un estudio para identificar factores de riesgo asociados a gastrosquisis, entre ellos el consumo de alcohol. Encontraron riesgo

asociado a esta práctica y el riesgo fue mayor si éste se consumía de forma excesiva (aOR= 2.5%). [45]

Richardson et al. buscaron la asociación de riesgo en hijos de mujeres que consumieron alcohol de manera periconcepcional y algunos defectos congénitos, entre ellos gastrosquisis. El estudio se realizó entre el período de tiempo de 1997 y 2005. Se encontró mayor riesgo en hijos de mujeres que consumieron alcohol que en los controles. (OR= 1.40). [46]

Mac Bird et al. en el 2009 en un estudio de casos y controles en población Estadounidense del Registro de Estudio Nacional de Prevención de Defectos al Nacimiento (NBDPS) encontraron un riesgo moderado de presentar gastrosquisis en hijos de madres que consumieron alcohol (aOR= 1.38). El estudio se realizó con 458 casos de gastrosquisis y 4967 controles en 6 años (1997 a 2003). [44]

Consumo de sustancias ilícitas

Draper et al. publicaron en el 2008 un estudio en el cual buscaban si existía riesgo en el consumo de drogas recreacionales en el primer trimestre de embarazo y tener hijos con gastrosquisis. El estudio fue llevado a cabo en tres regiones de Reino Unido entre 2001 y 2003. Hubo mayor riesgo en mujeres que consumían cualquier tipo de droga recreacional (OR= 2.2) y drogas vasoconstrictoras como cocaína, anfetaminas y extasis (OR= 3.3). [47]

Torfs et al. en 1994 realizaron un estudio en busca de factores de riesgo asociado a gastrosquisis. Se estudiaron 110 casos y 220 controles y se preguntó sobre consumo de algunas drogas ilícitas como cocaína, marihuana, anfetaminas y LSD. Se encontró un mayor riesgo de tener un hijo con gastrosquisis si la mamá, el papá o ambos consumían sustancias ilícitas (OR= 1.21, 1,6 y 3.0 respectivamente). En el mismo estudio se analizó riesgo si éstas sustancias fueron consumidas en etapa preconcepcional o en primer trimestre. Para cocaína el riesgo (OR) fue 4.66 veces

más que los controles en etapa preconcepcional y 2.44 en primer trimestre. Para el consumo de marihuana fue 2.8 y 4.5 respectivamente. Para anfetaminas fue 2.46 y 2. El consumo de LSD se analizó solamente en etapa preconcepcional y el OR= 10. [48]

Baer et al. en el 2015 publicaron un artículo en el que se estudiaba factores de riesgo maternos para presentar hijos con gastrosquisis. Se encontró riesgo aumentado en pacientes menores de 20 años que presentaban dependencia a alguna sustancia ilícita (OR= 3.9). [33]

1.5.10.- Consumo de medicamentos

Analgésicos

En el estudio de casos y controles que realizaron Mac Bird et al en el 2009 para factores de riesgo maternos para gastrosquisis, se encontró asociado el consumo materno de Ibuprofeno (aOR= 1.61) y aspirina (OR=1.25). En el 2010 Feldkamp et al. realizaron un estudio de casos y controles con pacientes del Registro Nacional de Prevención de Defectos al Nacimiento de Estados Unidos (NBDPS) buscando asociación de consumo de paracetamol con algunos defectos congénitos, entre ellos la gastrosquisis. No se encontró asociado el consumo de este medicamento con riesgo de presentar descendencia con defectos congénitos ni gastrosquisis (OR= 0.41). [49]

Descongestivos

Los descongestivos al ser sustancias vasoconstrictoras se han propuesto como posibles factores de riesgo para que se presente gastrosquisis en la descendencia. En el 2006, Werler M. realizó una revisión sobre la posible asociación de consumo de pseudoefedrina y otros agonistas de receptores alfa adrenérgicos, y los defectos congénitos. Se llegó a la conclusión de que en estudios prospectivos no aumentaba el riesgo en general de defectos congénitos. Sin embargo, presentó asociación en

estudios de casos y controles con defectos relacionados con disrupción vascular, entre ellos, gastrosquisis (RR= 1.8-10). [50]

Beta 2 Agonistas

Garne et al. en 2015 realizaron un estudio buscando asociación entre medicamentos beta adrenérgicos y defectos congénitos en madres asmáticas. Éste fue un estudio de casos y controles multicéntrico realizado en diferentes países europeos. La muestra fue de 76, 249 registros de malformaciones de 13 registros del EUROCAT. Hubo mayor riesgo de presentar hijos con gastrosquisis y labio/paladar hendido si la madre consumía beta adrenérgicos (OR= 1.89 y 1.63, respectivamente). [51]

Opioides

Broussard et al. en el 2011 hicieron un estudio de casos y controles usando el Registro Nacional de Prevención de Defectos al Nacimiento (NBDPS) en Estados Unidos en un período de tiempo de 1997 a 2005. La muestra fue de 17, 449 casos de madres y 6701 madres controles. Se observó mayor riesgo de presentar hijos con defectos congénitos, entre ellos gastrosquisis (OR= 1.8). [52]

Venlafaxina

Polen et al. en el 2013 realizaron un estudio de casos y controles usando el Registro Nacional de Prevención de Defectos al Nacimiento (NBDPS) en Estados Unidos, se realizó con una muestra de 27, 045 participantes. Hubo asociación significativa con el consumo de este medicamento, el cual es un antidepresivo utilizado en mujeres embarazadas y presencia de descendencia con defectos congénitos, entre ellos con gastrosquisis (OR= 5.7). [53]

Anticonceptivos orales

Waller et al. en el 2010 hicieron una publicación en la cual demostraron asociación de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico y gastrosquisis (OR= 1.8) con el consumo de anticonceptivos orales en el primer trimestre de embarazo. La muestra fue de 9986 casos y 4 000 controles. utilizando el Registro Nacional de Prevención de Defectos al Nacimiento (NBDPS) en Estados Unidos. [54]

Antiherpéticos maternos

Ahrens et al. realizaron en el 2013 una publicación sobre la asociación entre el uso de antiherpéticos (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) maternos y presentar hijos con gastrosquisis. Se realizó a partir del registro de National Birth Defects Prevention Study en Estados Unidos. La muestra fueron 941 casos y 8339 controles. Se presentó un riesgo elevado del consumo de estas sustancias con el presentar un hijo con gastrosquisis. (OR= 4.68 en mujeres con herpes genital y OR= 4.68 en mujeres sin herpes genital). [55] Sin embargo esto pudiera también se en relación al riesgo ya señalado de la asociación de infecciones de transmisión sexual y el riesgo de gastrosquisis.

Todos los factores anteriormente descritos, han sido evaluados en diversas poblaciones, sin embargo aún no logran explicar por completo la etiología de este defecto congénito.

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

La gastrosquisis es una enfermedad multifactorial que ha aumentado su frecuencia a nivel mundial. En nuestra población no existen estudios que analicen interacción genética-ambiental para el desarrollo de este defecto. El poder contar con esta información permitiría mejor entendimiento de su fisiopatología y el establecimiento de medidas de prevención.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1.-Hipótesis

Los factores de riesgo genéticos y ambientales para el desarrollo de gastrosquisis en México son similares a otras poblaciones de acuerdo a lo reportado en la literatura.

3.2.-Hipótesis nula

Existe diferencia en nuestra población de los factores de riesgo genéticos y ambientales para el desarrollo de gastrosquisis con lo reportado en la literatura.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1.-Objetivo general

Analizar factores de riesgo genético y ambientales para gastrosquisis que ya han sido previamente reportados en otras poblaciones.

4.2.-Objetivos específicos

- Analizar factores sociodemográficos y ambientales en pacientes con gastrosquisis a través de un cuestionario a los padres.
- Búsqueda de variantes genéticas previamente reportados con asociación a riesgo del desarrollo de gastrosquisis.
- Búsqueda de variantes genéticas asociados a riesgo en madres de hijos con gastrosquisis.
- Determinación de la frecuencia de variantes genéticas reportadas como de riesgo para gastrosquisis en un grupo control de nuestra población.
- Analizar los resultados obtenidos en nuestra población con los reportados en la literatura y establecer factores de riesgo específicos.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.-Diseño de estudio

Se trata de un estudio piloto transversal, observacional, descriptivo de casos y controles.

5.2.-Población

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de gastrosquisis no sindrómica de cualquier edad y sexo.
- Madre con antecedente de hijo(a) con diagnóstico de gastrosquisis.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de gastrosquisis sindrómica
- Pacientes con defecto de pared abdominal no compatible con gastrosquisis

Criterios de eliminación

- Individuos que retiren su consentimiento para participar en el estudio
- Individuos que no cumplan con criterios de inclusión.

5.3.- Descripción

Se invitaron a participar a pacientes con diagnóstico de gastrosquisis nacidos o atendidos en hospitales públicos y privados de Nuevo León en un período de tiempo de 2010 a 2016. Los controles fueron recién nacidos sin defectos congénitos, cuyas muestras de DNA pertenecen al Banco de DNA del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad

Autónoma de Nuevo León. Las mujeres control fueron madres de neonatos sanos atendidas en el Hospital Universitario y fueron pareadas por edad y número de gestación.

La invitación se realizó vía telefónica o presencial en el momento del nacimiento del paciente. En caso de aceptar se citaron los pacientes al departamento de genética en donde se les explicó los fines del estudio. Se obtuvo consentimiento informado de ambos padres de niños afectados y de abuelos en caso de ser padres adolescentes. Se aplicó un cuestionario para evaluar factores de riesgo ambientales y antecedentes familiares. Se realizó una revisión dismorfológica de los pacientes para descartar etiología sindrómica.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario con clave GN15-006.

5.4.-Toma de muestra

Se tomó una muestra de 3 ml de sangre periférica por punción venosa del paciente y la madre y se colocarán en tubos con EDTA. Las muestras se conservaron bajo una temperatura de 4 grados por un plazo no mayor a 48 horas.

5.5.-Procesamiento de muestras

Se realizó extracción de DNA de manera semiautomatizada utilizando el equipo QIAcube con el kit de extracción QIAamp DNA Blood Mini (Qiagen, Valencia, CA, USA). Una vez extraído el DNA, se evaluará la cantidad y calidad de éste utilizando el equipo Nanodrop 8000 (Thermo Fisher Scientific UK). Ésto para cumplir con los requerimientos de calidad e integridad para realizar experimentos posteriores.

5.6.-Análisis de genotipificación mediante sondas Taqman

Variantes asociadas con alto riesgo de desarrollar gastrosquisis fueron buscadas en el binomio madre-hijo y DNA del grupo control (Tabla 3), usando el ensayo de discriminación alélica mediante la técnica de qPCR (Step One Plus, Tjermo Fisher).

Se realizó PCR en tiempo real por el equipo Step One Plus (Thermo Fisher, Co); las reacciones de amplificación (10 uL) se hicieron usando 50 ng de DNA cast, Taqman Universal Master Mix II universal con UNG 2x (Applied Biosystems) y 0.5 uL de cada sonda a 20x.

Las condiciones de reacción se realizaron de la siguiente forma:

Incubación de 2 minutos a 50 C, seguido de un estadio de desnaturalización de 10 minutos a 95 C, posteriormente 40 ciclos de 15 segundos a 95 C y 1.30 minutos a 60 C.

El análisis fue realizado por el Software Step One v2.2.2, los datos fueron exportados en archivos.txt para interpretación de los resultados.

5.7.- Análisis estadístico

Se realizó una comparación de la calidad y cantidad de datos por medio de pruebas paramétricas y no paramétricas. Se hizo cálculo de frecuencias alélicas, genotípicas y razón de momios (OR). Se realizó análisis de cuatro, además se hizo un subanálisis relacionando la suplementación de ácido fólico y la exposición a drogas lícitas e ilícitas en casos y controles. El análisis estadístico se determine usando el programa SPSS20.

Tabla 3.- Variantes genéticas analizadas

Gen	VariantE	Locus	Función
<i>ADD1</i>	rs12503220	4p16	angiogénesis
<i>ADD1</i>	rs10026792	4p16	angiogénesis
<i>AGT</i>	rs699	1q42	Sistema Renina- angiotensin
<i>ICAMI</i>	rs3093030	19p13	Angiogénesis, inflamación

<i>ICAM4</i>	rs281438	19p13	Angiogénesis
<i>ICAM5</i>	rs281417	19p13	Inflamación
<i>MTHFR</i>	rs1801133	1p36	Metabolismo de Folatos
<i>NAT2*6</i>	rs1799930	8p22	Metabolismo de metabolitos de humo de Tabaco
<i>NOS3</i>	rs2373962	7q36	Angiogénesis
<i>NOS3</i>	rs3918188	7q36	Angiogénesis

CAPÍTULO VI RESULTADOS

Un total de 30 casos binomio (madres y niños afectados) fueron incluidos en el estudio. El grupo control fue conformado por 104 muestras de DNA de recién nacidos sanos y 100 madres de neonatos sin malformaciones externas.

Dieciocho casos (60%) fueron hombres y 12 (40%) mujeres. La mayoría de los casos (90%) fueron del lado derecho, solo 2 del lado Izquierdo (6.67%) y un caso Central (3.33%). En 4 casos (13.33%) hubo asociación con otro defecto y en el 40% de los casos hubo alguna complicación (Figura 3). Dos casos fallecieron por complicaciones del padecimiento (6.67%).

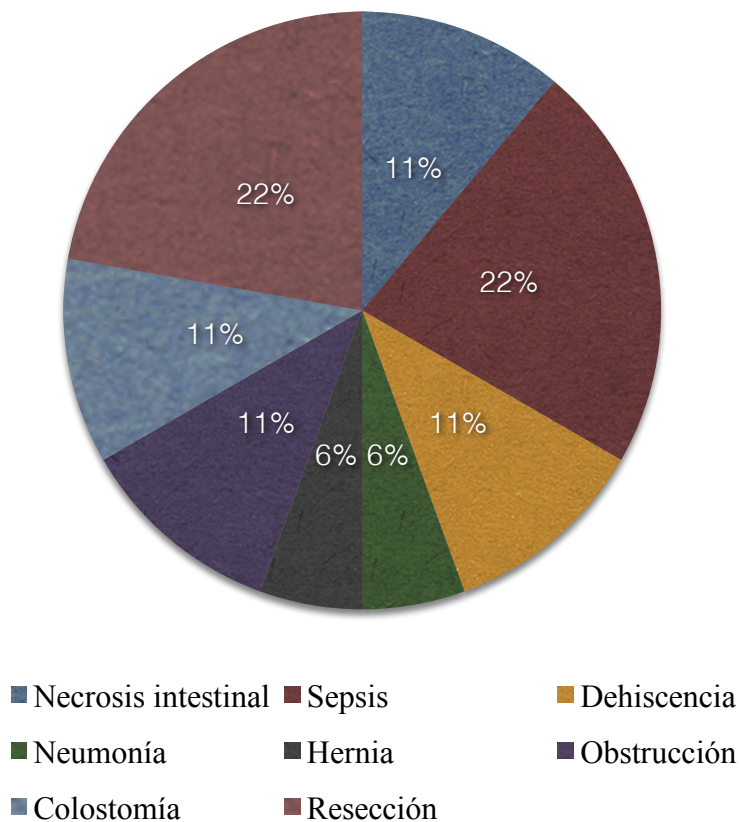


Figura 3. Distribución de las complicaciones reportadas en los pacientes.

Los datos maternos de tanto casos como controles se muestran en la (Tabla 4). Índice de masa corporal (IMC) bajo tuvo una diferencia en casos comparado con controles (OR= 3.007; CI 95% 1.04-9.14; p=0.043). La exposición a tabaco, alcohol y drogas ilícitas durante el primer trimestre de embarazo fue significativamente más frecuente en madres de casos (OR: 4.8889; CI95%: 1.90-12.61; p=0.001) con una relación dosis-respuesta, ya que la exposición diaria incrementó el riesgo (OR: 8.0833; IC95%:1.8844 to 34.6739; p= 0.0049). La exposición al alcohol también fue mayor en madres de casos (OR= 2.42; CI95%: 1.029-5.7; p= 0.042). En seis casos (20%) hubo historia de exposición a drogas ilícitas con un mayor riesgo para desarrollar gastrosquisis que en controles (OR: 53.3265; CI95%: (2.90-979.10); p=0.0074). La exposición diaria a cafeína también estuvo asociada a mayor riesgo.

Otros antecedentes maternos asociados a mayor riesgo fueron historia de ETS antes del embarazo (OR= 11.88; CI95%1.10-110.03; p=0.0413) e infecciones urinarias durante el primer trimestre (OR= 3.7014; CI95%; 1.52-9.03; p=0.004). No se encontró asociación o mayor riesgo en antecedente de aborto, parejas sexuales, tiempo de cohabitación o número de embarazos.

El análisis de 10 variantes de ocho genes previamente reportados asociados con alto riesgo de gastrosquisis reveló que las frecuencias alélicas y genotípicas fueron similares en tanto casos como controles (Tabla 5). Todos los SNP's se presentaron en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis estadístico de los cuatro modelos de herencia no mostró diferencia significativa en la mayoría de ellos (Tabla 6). Sin embargo, la variante rs281417 en el gen *ICAM5* mostró una diferencia significativa en el grupo control comparado con los casos por el modelo de herencia sobredominante en el estado heterocigoto C/T con un OR de 0.39 (CI95%: 0.16-0.95; p=0.043), lo que lo clasifica como un factor protector.

Un subanálisis relacionando la suplementación con ácido fólico y exposición a tabaco, alcohol y/o drogas entre casos y controles y madres de casos y controles no mostró diferencia significativa.

Tabla 4.- Información de madres casos y controles

Variable		Casos (%)	Controles (%)	OR (CI95%)	p
Edad	≤19 años	16 (53.335)	56 (56)	0.898 (0.40-2.04)	0.7967
	>19 años	14 (46.67)	44 (44)	1.1136 (0.49-2.53)	0.7967
	X _± DS	20.73 _± 3.68	20.4 _± 5.20		
IMC materno	Peso bajo	7 (23.33)	9 (9%)	3.007 (1.04-9.14)	0.0430
	Normal	14 (46.67)	64 (64)	0.4922 (0.22-1.12)	0.0923
	Sobrepeso	5 (16.67)	16 (16)	1.05 (0.35-3.15)	0.9307
	Obesidad	0 (0)	9 (9)	0.1579 (0.008-2.79)	0.2080
	X _± DS	21.02 _± 7.82	23.42 _± 5.45		
	Rango	15.58-26-7	13.28-37		
Número de gesta	G1	19 (63.33)	65 (65)	0.9301 (0.40-2.17)	0.8670
	≥G2	11 (36.67)	35 (35)	1.0752 (0.46-2.51)	0.8670
Abortos		4 (13.33)	14 (14)	0.9451 (0.29-3.12)	0.9261
Parejas sexuales	1	11 (36.37)	48 (48)	0.4109 (0.19-0.91)	0.0288
	2-4	16 (53.33)	48 (48)	1.2381 (0.55-2.80)	0.6086
	≥5	3 (10)	4 (4)	2.6667 (0.56-12.65)	0.2168
Período cohabitacional	≤1 año	17 (56.67)	48 (48)	1.4167 (0.62-3.22)	0.4061
	> 1 año	13 (43.33)	52 (52)	0.7059 (0.31-1.61)	0.4061
Exposición a teratógenos en 1er Trimestre					
Tabaco	No	18 (60)	88 (88)	0.2045 (0.79-0.53)	0.0010
	Si	12 (40)	12 (12)	4.8889 (1.90-12.61)	0.0010
	Consumo diario	6 (20)	3 (3)	8.0833 (1.8844-34.6739)	0.0049
Alcohol	No	17 (57)	76 (76)	0.4130	
	Si	13 (46)	24 (24)	2.4216 (1.029-5.7)	0.042
Drogas	No	24 (80)	100 (100)	0.0188 (0.0010-0.34)	0.0074
	Si	6 (20)	0 (0)	53.3265 (2.90-979.10)	0.0074

Consumo múltiple de sustancias					
	Tab + OH + D +	4 (13.33)	0 (0)	34.1321 (1.78-654.07)	0.0191
	Tab + OH +	8 (26.67)	6 (6)	5.6970 (1.79-18.974)	0.0032
	Tab + D +	5 (16.67)	0 (0)	43.3529 (2.32-809.91)	0.0116
	OH + D +	5 (16.67)	0 (0)	43.3529 (2.32-809.91)	0.0116
Café	Diario	11 (36.67)	17 (17)	2.8266 (1.14-7.00)	0.0248
Infecciones					
Pregestacional	STD	3 (10%)	1 (1%)	11.88 (1.10-110.03)	0.0413
Primer trimestre		16 (53.33%)	20 (20%)	4.5714 (1.92-10.90)	0.0006
	Infecciones urinarias	13 (43.33%)	18 (18%)	3.7014 (1.52-9.03)	0.0040

Tabla 5.- Variantes alélicas y fenotípicas en niños casos y controles

Gen (variante)	Pacientes (n)	Frecuencia alélica/genotípica	Controles (n)	Frecuencia alélica/genotípica	OR alélica (CI95%)	P value
<i>ADD1</i> (rs10026792)	AA (0)	0.15/0	AA (5)	0.15/ 0.04	A:1.22 (0.50-2.910)	0.6625
	AG (9)	/0.31	AG (23)	0.22		
	GG (20)	0.84/0.69	GG (76)	0.79/0.73	G: 3.26 (0.18-0.72)	0.4281
<i>ADD1</i> (rs12503220)	AA (4)	0.43/0.13	AA (19)	0.44/0.18	A:1.06 (0.42-2.67)	0.8944
	AG (17)	0.59	AG (55)	0.53		
	GG (8)	0.56/0.28	GG (30)	0.55/0.29	G:1.40 (0.44-4.49)	0.5743
<i>NAT2*6</i> (rs1799930)	AA (1)	0.17/0.03	AA (2)	0.17/0.02	A: 0.93 (0.38-2.25)	0.8660
	AG (8)	0.28	AG (32)	0.31		
	GG (20)	0.82/0.69	GG (70)	0.82/0.67	G: 0.55 (0.05-6.28)	0.6296
	AA (11)	0.60/0.38	AA (31)	0.54/0.3	A:1.29 (0.44-3.76)	0.6438

<i>MTHFR</i> (rs1801133)	AG (13)	0.45	AG (51)	0.49		
	GG (5)	0.48/0.17	GG (22)	0.45/0.21	G: 0.69 (0.29-1.64)	0.4067
<i>NOS3</i> (rs2373962)	CC (15)	0.74/0.52	CC (66)	0.8/0.63	C: 0.549 (0.05-6.28)	0.6296
	CG (13)	0.45	CG (36)	0.35		
	GG (1)	0.19/0.03	GG (2)	0.19/0.02	G: 1.62 (0.71-3.72)	0.2543
<i>ICAM5</i> (rs281417)	CC (18)	0.81/0.62	CC (82)	0.88/0.79	C: 1.44 (0.07-30.81)	0.6296
	CT (11)	0.38	CT (20)	0.19		
	TT (0)	0.18/0	TT (2)	0.12/0.01	T: 1.62 (0.71-3.72)	0.2543
<i>ICAM4</i> (rs281438)	GG	0.21/0.07	GG	0.17/0.02	G: 1.45 (0.62-3.38)	0.39
	GT	0.34	GT	0.31		
	TT	0.75/0.59	TT	0.83/0.67	T: 0.26 (0.04-1.97)	0.19
<i>ICAM1</i> (rs3093030)	CC (4)	0.41/0.14	CC (14)	0.35/0.13	C: 1.69 (0.70-4.07)	0.24
	CT (16)	0.55	CT (45)	0.43		
	TT (9)	0.59/0.31	TT (45)	0.45/0.43	T: 0.97 (0.29-3.22)	0.96
<i>NOS3</i> (rs3918188)	AA (1)	0.12/0.13	AA (1)	0.08/0.01	A: 1.34 (0.47-3.77)	0.59
	AC (5)	0.17	AC (16)	0.15		
	CC (23)	0.88/0.79	CC (87)	0.91/0.84	C: 0.27 (0.02-4.48)	0.36
<i>AGT</i> (rs699)	AA (1)	0.22/0.45	AA (6)	0.25/0.06	A: 0.86 (0.37-1.97)	0.71
	AG (11)	0.38	AG (41)	0.39		
	GG (17)	0.78/0.59	GG (57)	0.74/0.55	G: 1.71 (0.20-14.84)	0.62

Tabla 6.- Análisis de cuatro modelos hereditarios en variantes de casos y controles

SNP	Modelo	Genotipo	Casos (n=29)	Controles (n=104)	OR (CI 95%)	p	AIC	BIC	HWE
-----	--------	----------	--------------	-------------------	-------------	---	-----	-----	-----

ADD1 rs100267 92	Codominante	G/G	20 (69%)	76 (73.1%)	1.00	0.2	142.3	150.9	0.0801 18
		A/G	9 (31%)	23 (22.1%)	0.67 (0.27-1.68)				
		A/A	0 (0%)	5 (4.8%)	NA (0.00-NA)				
	Dominante	G/G	20 (69%)	76 (73.1%)	1.00	0.66	143.3	149.1	
		A/G-A/A	9 (31%)	28 (26.9%)	0.82 (0.33-2.01)				
	Recesivo	G/G-A/G	29 (100%)	99 (95.2%)	1.00	0.11	141	146.8	
		A/A	0 (0%)	5 (4.8%)	NA (0.00-NA)				
	Sobredominante	G/G-A/A	20 (69%)	81 (77.9%)	1.00	0.33	142.5	148.3	
		A/G	9 (31%)	23 (22.1%)	0.63 (0.25-1.57)				
	ADD1 rs125032 20	Codominante	G/G	8 (27.6%)	30 (28.9%)	1.00	0.81	145.1	
A/G			17 (58.6%)	55 (52.9%)	0.86 (0.33-2.23)				
A/A			4 (13.8%)	19 (18.3%)	1.27 (0.33-4.79)				
Dominante		G/G	8 (27.6%)	30 (28.9%)	1.00	0.89	143.5	149.3	
		A/G-A/A	21 (72.4%)	74 (71.2%)	0.94 (0.38-2.35)				
Recesivo		G/G-A/G	25 (86.2%)	85 (81.7%)	1.00	0.56	143.2	148.9	
		A/A	4 (13.8%)	19 (18.3%)	1.40 (0.43-4.49)				
Sobredominante		G/G-A/A	12 (41.4%)	49 (47.1%)	1.00	0.58	143.2	149	
		A/G	17 (58.6%)	55 (52.9%)	0.79 (0.34-1.82)				
NAT2*6 rs179993 0		Codominante	G/G	20 (69%)	70 (67.3%)	1.00	0.86	145.2	153.9
	A/G		8 (27.6%)	32 (30.8%)	1.14 (0.46-2.87)				
	A/A		1 (3.5%)	2 (1.9%)	0.57 (0.05-6.63)				
	Dominante	G/G	20 (69%)	70 (67.3%)	1.00	0.87	143.5	149.2	
		A/G-A/A	9 (31%)	34 (32.7%)	1.08 (0.44-2.62)				
	Recesivo	G/G-A/G	28 (96.5%)	102 (98.1%)	1.00	0.64	143.3	149.1	

		A/A	1 (3.5%)	2 (1.9%)	0.55 (0.05-6.28)					
	Sobredominante	G/G-A/A	21 (72.4%)	72 (69.2%)	1.00	0.74	143.4	149.2		
		A/G	8 (27.6%)	32 (30.8%)	1.17 (0.47-2.91)					
<i>MTHFR</i> rs1801133	Codominante	A/A	11 (37.9%)	31 (29.8%)	1.00	0.7	144.8	153.5		
		A/G	13 (44.8%)	51 (49.1%)	1.39 (0.56-3.49)					
		G/G	5 (17.2%)	22 (21.1%)	1.56 (0.47-5.13)					
	Dominante	A/A	11 (37.9%)	31 (29.8%)	1.00	0.41	142.8	148.6	0.90397	
		A/G-G/G	18 (62.1%)	73 (70.2%)	1.44 (0.61-3.40)					
	Recesivo	A/A-A/G	24 (82.8%)	82 (78.8%)	1.00	0.64	143.3	149.1		
		G/G	5 (17.2%)	22 (21.1%)	1.29 (0.44-3.76)					
	Sobredominante	A/A-G/G	16 (55.2%)	53 (50.9%)	1.00	0.69	143.3	149.1		
A/G		13 (44.8%)	51 (49.1%)	1.18 (0.52-2.29)						
<i>NOS3</i> rs2373962	Codominante	C/C	15 (51.7%)	66 (63.5%)	1.00	0.51	144.1	152.8		0.243821
		C/G	13 (44.8%)	36 (34.6%)	0.63 (0.27-1.47)					
		G/G	1 (3.5%)	2 (1.9%)	0.45 (0.04-5.35)					
	Dominante	C/C	15 (51.7%)	66 (63.5%)	1.00	0.26	142.2	148		
		C/G-G/G	14 (48.3%)	38 (36.5%)	0.62 (0.27-1.42)					
	Recessiva	C/C-C/G	28 (96.5%)	102 (98.1%)	1.00	0.64	143.3	149.1		
		G/G	1 (3.5%)	2 (1.9%)	0.55 (0.05-6.28)					
	Sobredominante	C/C-G/G	16 (55.2%)	68 (65.4%)	1.00	0.32	142.5	148.3		
C/G		13 (44.8%)	36 (34.6%)	0.65 (0.28-1.50)						
<i>ICAM5</i> rs281417	Codominante	C/C	18 (62.1%)	82 (78.8%)	1.00	0.087	140.6	149.3	0.554393	

		C/T	11 (37.9%)	20 (19.2%)	0.40 (0.16-0.98)			
		T/T	0 (0%)	2 (1.9%)	NA (0.00-NA)			
	Dominante	C/C	18 (62.1%)	82 (78.8%)	1.00	0.073	140.3	146.1
		C/T-T/T	11 (37.9%)	22 (21.1%)	0.44 (0.18-1.06)			
	Recesivo	C/C-C/T	29 (100%)	102 (98.1%)	1.00	0.32	142.5	148.3
		T/T	0 (0%)	2 (1.9%)	NA (0.00-NA)			
	Sobredominante	C/C-T/T	18 (62.1%)	84 (80.8%)	1.00	0.043	139.4	145.2
		C/T	11 (37.9%)	20 (19.2%)	0.39 (0.16-0.95)			
ICAM4 rs281438	Codominante	T/T	17 (58.6%)	70 (67.3%)	1.00	0.39	143.6	152.3
		T/G	10 (34.5%)	32 (30.8%)	0.78 (0.32-1.88)			
		G/G	2 (6.9%)	2 (1.9%)	0.24 (0.03-1.85)			
	Dominante	T/T	17 (58.6%)	70 (67.3%)	1.00	0.39	142.8	148.5
		T/T-G/G	12 (41.4%)	34 (32.7%)	0.69 (0.30-1.60)			
	Recesivo	T/T-T/G	27 (93.1%)	102 (98.1%)	1.00	0.21	141.9	147.7
		G/G	2 (6.9%)	2 (1.9%)	0.26 (0.04-1.97)			
	Sobredominante	T/T-G/G	19 (65.5%)	72 (69.2%)	1.00	0.71	143.4	149.1
T/G		10 (34.5%)	32 (30.8%)	0.84 (0.35-2.02)				
ICAM1 rs3093030	Codominante	T/T	9 (31%)	45 (43.3%)	1.00	0.46	143.9	152.6
		T/C	16 (55.2%)	45 (43.3%)	0.56 (0.23-1.40)			
		C/C	4 (13.8%)	14 (13.5%)	0.70 (0.19-2.62)			
	Dominante	T/T	9 (31%)	45 (43.3%)	1.00	0.23	142.1	147.8
		T/C-C/C	20 (69%)	59 (56.7%)	0.59 (0.25-1.42)			
	Recesivo	T/T-T/C	25 (86.2%)	90 (86.5%)	1.00	0.96	143.5	149.3
C/C		4 (13.8%)	14 (13.5%)	0.97 (0.29-3.22)				
							0.4447 52	
							0.6084 9	

	Sobredominante	T/T-C/C	13 (44.8%)	59 (56.7%)	1.00	0.26	142.2	148	
		T/C	16 (55.2%)	45 (43.3%)	0.62 (0.27-1.42)				
NOS3 rs391818 8	Codominante	C/C	23 (79.3%)	87 (83.7%)	1.00	0.65	144.6	153.3	0.7838 29
		C/A	5 (17.2%)	16 (15.4%)	0.85 (0.28-2.55)				
		A/A	1 (3.5%)	1 (0.9%)	0.26 (0.02-4.39)				
	Dominante	C/C	23 (79.3%)	87 (83.7%)	1.00	0.59	143.2	149	
		C/A-A/A	6 (20.7%)	17 (16.4%)	0.75 (0.27-2.11)				
	Recesivo	C/C-C/A	28 (96.5%)	103 (99.1%)	1.00	0.38	142.7	148.5	
		A/A	1 (3.5%)	1 (0.9%)	0.27 (0.02-4.48)				
	Sobredominante	C/C-A/A	24 (82.8%)	88 (84.6%)	1.00	0.81	143.4	19.2	
		C/A	5 (17.2%)	16 (15.4%)	0.87 (0.29-2.62)				
	AGT rs699	Codominante	G/G	17 (58.6%)	57 (54.8%)	1.00	0.85	145.2	
G/A			11 (37.9%)	41 (39.4%)	1.11 (0.47-2.62)				
A/A			1 (3.5%)	6 (5.8%)	1.79 (0.20-15.91)				
Dominante		G/G	17 (58.6%)	57 (54.8%)	1.00	0.71	143.4	149.1	
		G/A-A/A	12 (41.4%)	47 (45.2%)	1.17 (0.51-2.69)				
Recesivo		G/G-G/A	28 (96.5%)	98 (94.2%)	1.00	0.6	143.2	149	
		A/A	1 (3.5%)	6 (5.8%)	1.71 (0.20-14.84)				
Sobredominante		G/G-A/A	18 (62.1%)	63 (60.6%)	1.00	0.88	143.5	149.3	
		G/A	11 (37.9%)	41 (39.4%)	1.06 (0.46-2.48)				

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Existe un incremento global en la incidencia de casos de gastrosquisis. [5-10] A pesar de que se han realizado diversos estudios tratando de explicar la fisiopatología de este defecto congénito, ninguno ha sido conclusivo. [12-20] El único factor no genético bien reconocido asociado con gastrosquisis es la edad maternal joven. [35] En este estudio no analizamos esta variable, ya que las madres control fueron pareadas por edad y número de gestación. Sin embargo, es importante remarcar que en nuestra población alrededor de 32% de los embarazos ocurren en mujeres menores de 19 años y en nuestro estudio este factor se encontró en el 53% de las madres de casos. Por lo cual se puede inferir que este factor también se observa en nuestra población.

Al igual que lo reportado anteriormente, en el presente estudio también se encontró que el IMC materno bajo estuvo asociado con la ocurrencia de gastrosquisis (OR= 3.007; CI 95% 1.04-9.14; p=0.043). [36-38] Se ha propuesto que pudiera ser debido a deficiencias nutricionales involucradas en la patogénesis de este defecto, así como se han descrito para otros defectos congénitos como el ácido fólico para DTN y labio paladar hendido, y recientemente la deficiencia de vitamina B3 en el desarrollo de malformaciones anorectales. Son necesarios más estudios para probar esta hipótesis. [56]

La exposición a Tabaco, alcohol y drogas ilícitas durante el primer trimestre del embarazo también fue asociado a un mayor riesgo de gastrosquisis, el cual incrementó significativamente cuando fueron consumidos en combinación o con el uso de múltiples drogas ilícitas. Estos factores de riesgo han sido previamente descritos. [22,23,33,37,44-48] Una posible explicación del efecto de estas sustancias en el desarrollo de gastrosquisis es la hipótesis que una disrupción vascular es involucrada en la fisiopatología de este defecto.

A pesar de que se ha descrito una asociación entre gastrosquisis y exposición prenatal a medicamentos como AINES y agonistas adrenérgicos como descongestionantes nasales, no pudimos encontrar una asociación con la exposición a medicamentos ni otros teratógenos

físicos y químicos. [49-55] Sin embargo, se encontró una posible asociación a exposición a microorganismos, ya que las madres que presentaron antecedente a ETS y/o infecciones urinarias durante el primer trimestre tuvieron mayor riesgo de tener un hijo con gastrosquisis. Feldkamp y cols. en 2008 y Baer y cols. en el 2015 reportaron una asociación entre este antecedente y en 2015, Feldkamp y cols. encontraron asociación entre infección con *Chlamydia trachomatis* y gastrosquisis. [33,39,41]

La mayoría de los casos con gastrosquisis del presente estudio fueron aislados (86.67%) y aquellos que tuvieron malformaciones asociadas fueron principalmente gastrointestinales, las cuales no se consideraron como parte de un síndrome genético. En este estudio, 12 casos (40%) tuvieron complicaciones y la sepsis, una de las complicaciones más graves, se encontró en el 22% de los casos y fue la causa de muerte de dos pacientes (6.67%). Similar a lo reportado en la literatura.

Diez variantes genéticas de 8 genes diferentes, involucrados tanto en angiogenesis, inflamación, metabolismo de folatos y de sustancias del humo de tabaco fueron analizados. Estas variantes han sido reportadas previamente asociadas a gastrosquisis en otras poblaciones, la mayoría pacientes estadounidenses hijos de madres caucásicas, hispanas nacidas en Estados Unidos e hispanas que viven en Estados Unidos. [21-25,27] Sin embargo, en nuestra población no pudimos encontrar diferencias entre casos y controles madres o hijos, con ningún análisis estadístico que se realizó usando frecuencias alélicas o genotípicas ni con los diferentes modelos hereditarios.

Es importante mencionar que se eligieron estas variantes genéticas porque fueron asociadas a población hispana en otros estudios, a pesar de que este grupo étnico se refiere a personas, naciones y culturas que han tenido un vínculo histórico con España. La población Mexicana, es muy heterogénea, genéticamente hablando, la mayoría de las personas de México o de descendencia Mexicana no son indígenas, sino mestizos, lo que quiere decir que presentan una mezcla de ancestría indígena, Europea y Africana. [57] Debemos considerar esta diversidad genética si queremos reproducir datos genómicos de otros investigadores.

Realizamos además un análisis de subgrupos para encontrar variantes genéticas relacionadas con suplementación de folatos, tabaquismo, consume de alcohol y drogas, sin embargo, no encontramos ninguna asociación.

Estos resultados deben ser interpretados con cuidado y no podemos concluir que estas variantes no están asociadas como potenciales factores genéticos con la gastrosquiasis porque nuestra muestra es pequeña.

Un factor protector fue encontrado con una variante en el gen *ICAM5* (rs281417) en el modelo de herencia sobredominante. Esta variante fue reportada previamente como de alto riesgo en mujeres que no consumieron ácido fólico por Padula y cols en 2016. [25] A pesar de la importante función del gen *ICAM5* en el sistema inmune e inflamación, existen estudios indicando que su expresión está restringida al sistema nervioso tanto en modelos animales como humanos, así que no podemos concluir que esta variante pudiera disminuir el riesgo de gastrosquiasis en nuestra población. [58]

Recientemente, Salinas y cols. en el 2017, evaluó la ocurrencia de gastrosquiasis atribuible a factores familiares en población mexicana y encontró una frecuencia elevada de historia familiar positiva (6.9%) y el riesgo de recurrencia de 5.5%. [59]

El presente estudio, es el primero en la población mexicana que analiza los factores genéticos y ambientales en pacientes con gastrosquiasis y sus madres, sin embargo, el número de pacientes incluidos en esta estudio no es muy grande, así como el número de genes y variantes incluidas en el análisis por lo cual, consideramos de importancia continuar ampliando el análisis de los factores genéticos en nuestra población.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

En conclusión, éste es el primer estudio en población Mexicana que analiza asociación de variantes genéticas con gastrosquisis y su interacción con factores no genéticos. Se requiere continuar la búsqueda de más variantes genéticas que pudieran ser factores de riesgo para este defecto congénito, cuya frecuencia está aumentando de forma global. También se deben buscar deficiencias nutricionales en mujeres jóvenes, principalmente en aquellas con susceptibilidad a ETS y exposición a sustancias teratogénicas como Tabaco, alcohol y drogas para poder tener un mayor entendimiento del mecanismo de desarrollo de este defecto.

CAPÍTULO IX BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Christison-Lagay, Emily R. et al. (2011) Neonatal abdominal wall defects. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 16(3)164–172.
- 2.- Calder J. Two examples of children born with preternatural conformations of the guts. *Med Essays Observations Edinb* 1733:203-4.
- 3.- Taruffi C. Storia della teratologia, Vol. VII. Bologna, Italy: Regia Tipografia; 1894.
- 4.- Chabra, S. (2007). Gastroschisis: brief early history. *Journal of Perinatal Medicine*, 35(5)455-455.
- 5.- López-Valdéz J.A., Castro-Cóyotl D.M., Venegas-Vega C.A. (2011) Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la gastrosquisis. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*, 68(3) 245-252.
- 6.-Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. 2008. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148C:162–179.
- 7.- Kirby RS, Marshall J, Tanner JP, et al. (2013) National Birth Defects Prevention Network. Prevalence and correlates of gastroschisis in 15 states, 1995 to 2005. *Obstet Gynecol*. 122:275–81
- 8.- Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, et al. (2016) Increasing Prevalence of Gastroschisis — 14 States, 1995–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 65:23–26

9.- Servicios de Salud de Nuevo León.

10.- Hernández D, Elizondo G, Barrón C, Martínez de Villarreal L, Villarreal L. (2010). Aumento de la incidencia de gastrosquisis en un hospital de alta especialidad al norte de México. *Medicina Universitaria*. 48: 159-64.

11.- Carlson B.M.(2014) Embriología humana y biología del desarrollo, 5ª edición, Ed. Elsevier

12.- Duhamel B. (1963). Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 38:142–147.

13.- Shaw A. (1975). The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 10:235– 244.

14.- deVries PA. (1980). The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 15:245–251

15.- Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. (1981) The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 98:228–231.

16.- Feldkamp ML et al. (2007) Development of gastroschisis: review of hypotheses, a Novel Hypothesis, and Implications for Research. *Am J Med Genet A*. Apr 143A(7):639-52.

17.- Sadler TW. (2010)The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin Pediatr Surg*. 19(3):209-14.

18.- Lubinsky M. (2012) Hypothesis: Estrogen related thrombosis explains the pathogenesis and epidemiology of gastroschisis. *Am J Med Genet A*. 158:808–811.

- 19.- Bary F, Beaudoin S. (2014) Comprehensive Developmental Mechanisms in Gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 36(3):223-30.
- 20.-Stevenson et al. (2009) Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet.* 75(4):326-33
- 21.- Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, Shaw GM, Lammer EJ. (2006) Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76:723–730.
- 22.- Jenkins M et al. (2014) Maternal Smoking, Xenobiotic Metabolizing Enzyme Gene Variants, and Gastroschisis Risk. *Am J Med Genet A.* 0(6): 1454–1463.
- 23.- Komuro H et al. (2001) Mutational Analysis of the *BMP-1* Gene in Patients With Gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 36(6):885-7.
- 24.- Cardonick et al. (2005) Genetic predispositions for thromboembolism as a possible etiology for gastroschisis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193, 426–8
- 25.- Padula AM, Yang W, Schultz K, Tom L, Lin B, Carmichael SL, Lammer EJ, Shaw GM. (2016) Gene variants as risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet Part A* 170A:2788–2802.
- 26.- Brewer S., Williams T. (2004) Loss of AP-2 α impacts multiple aspects of ventral body wall development and closure. *Dev. Biol.* 267(2):399–417
- 27.-Feldkamp et al. (2012) AEBP1 Gene Variants in Infants with Gastroschisis. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology.*94(9):738-42.

- 28.- Eng D et al. (2010) Prediction of regulatory networks in mouse abdominal wall. *Gene*. 469(1-2):1-8.
- 29.- L. Zhang et al. (2014) Ectodermal Wnt signaling regulates abdominal myogenesis during ventral body wall development. *Developmental Biology* 387 64–72
- 30.- Mastroiacovo P et al. (2007). Gastroschisis and associated defects: An international study. *Am J Med Genet Part A* 143A:660–671
- 31.- Kohl M, Wiesel A, Schier F. (2010) Familial recurrence of gastroschisis: literature review and data from the population-based birth registry “Mainz Model”. *J Pediatr Surg*.45:1907-12.
- 32.- Feldkamp ML, Carey JC, Pimentel R, Krikov S, Botto LD. (2011) Is gastroschisis truly a sporadic defect?: familial cases of gastroschisis in Utah, 1997 to 2008. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*.91:873-8
- 33.- Baer RJ, Chambers CD, Jones KL, Shew SB, MacKenzie TC, Shaw GM, Jelliffe-Pawlowski LL (2015). Maternal factors associated with the occurrence of gastroschisis. *Am J Med Genet Part A*. 167A:1534–1541.
- 34.- Escamilla-García R., Reynoso-Argueta E. (2013) Predictores geográficos como factores de riesgo de gastrosquisis en un hospital de alta especialidad en México. *Perinatol. Reprod. Hum.* 27(2), 92-97
- 35.-Gill, S. K., Broussard, C., Devine, O., Green, R. F., Rasmussen, S. A., Reefhuis, J. and the National Birth Defects Prevention Study. (2012). Association between maternal age and birth defects of unknown etiology — United States, 1997–2007. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 94: 1010–1018.

- 36.-Hale Joann, Derbyshire Abigail, Taylor Alexander, Osmond Clive, Wellesley Diana, Howe David T. (2017) Relationship between neonatal gastroschisis and maternal body mass index in a United Kingdom population.*European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 210:292-294
- 37.- Block, S. R., Watkins, S. M., Salemi, J. L., Rutkowski, R., Tanner, J. P., Correia, J. A. and Kirby, R. S. (2013), Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index and Risk of Selected Birth Defects: Evidence of a Dose–Response Relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27: 521–531.
- 38.- Siega-Riz, A. M., Herring, A. H., Olshan, A. F., Smith, J., Moore, C. and The National Birth Defects Prevention Study (2009), The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23: 51–57.
- 39.- Feldkamp ML, Reefhuis J, Kucik J, et al. (2008) Case-control study of self reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings from the national birth defects prevention study, 1997-2003. *BMJ: British Medical Journal*.336(7658):1420-1423
- 40.-Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. (2014) Maternal Genitourinary Infections and the Risk of Gastroschisis. *American Journal of Epidemiology*. 180(5):518-525.
- 41.- Feldkamp M, Enioutina E, Botto L, Krikov S, Byrne J, Geisler W. (2015) Chlamydia trachomatis IgG3 seropositivity is associated with gastroschisis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 35(11):930-934.

- 42.-Rittler, M., Castilla, E. E., Chambers, C. and Lopez-Camelo, J. S. (2007), Risk for gastroschisis in primigravidity, length of sexual cohabitation, and change in paternity. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 79: 483–487.
- 43.- Chambers, C. D., Chen, B. H., Kalla, K., Jernigan, L. and Jones, K. L. (2007), Novel risk factor in gastroschisis: Change of paternity. *Am. J. Med. Genet.*, 143A: 653–659.
- 44.- Mac Bird, T. et al. (2009) Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 44 , Issue 8 , 1546 – 1551
- 45.- Werler M et al. (1992) Demographic, reproductive, medical, and environmental factors in relation to gastroschisis. *Teratology*. Apr;45(4):353-60.
- 46.- Richardson, S., Browne, M. L., Rasmussen, S. A., Druschel, C. M., Sun, L., Jabs, E. W., Romitti, P. A. and the National Birth Defects Prevention Study (2011) Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91: 623–630.
- 47.- Elizabeth S. Draper, Judith Rankin, Ann M. Tonks, Keith R. Abrams, David J. Field, Michael Clarke, Jennifer J. Kurinczuk (2008); Recreational Drug Use: A Major Risk Factor for Gastroschisis?. *Am J Epidemiol*. 167 (4): 485-491.
- 48.- Torfs, C. P., Velie, E. M., Oechsli, F. W., Bateson, T. F. and Curry, C. J. R. (1994) A population-based study of gastroschisis: Demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology*, 50: 44–53.

49.- Acetaminophen use in pregnancy and risk for birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. (2010) *Obstet Gynecol.* 115(1):109-115.
Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD

50.- Werler, M. M. (2006) Teratogen update: Pseudoephedrine. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 76: 445–452.

51.- . Garne, E. et al. (2015) Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136(6) 1496 - 1502.e7

52.- Broussard, C.S. et al. (2011) Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 204(4) 314.e1 - 314.e11

53.- Polen KN, Rasmussen SA, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, the National Birth Defects Prevention Study (2013) The Association Between Reported Venlafaxine Use in Early Pregnancy and Birth Defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 97(1):28-35.

54.-Waller DK et al. (2010) Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. *Epidemiology.* 21(2):232-9.

55.- Ahrens KA, Anderka MT, Feldkamp ML, Canfield MA, Mitchell AA, Werler MM. (2013) Antiherpetic medication use and the risk of gastroschisis: Findings from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 27(4):340-345

56.- Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J et al. (2017) NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med.* 10;377(6):544-552.

57.- Moreno-Estrada A, et al. (2014) Human genetics. the genetics of mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.*344:1280–1285.

58.- Heping Y. (2012). Structure, Expression, and Function of ICAM-5” *Comparative and Functional Genomics.* 2012:36893

59.- Salinas-Torres V.M., Salinas-Torres R.A., Cerda-Flores R.M., Martínez-de-Villareal L.E. (2017). Evaluation of familial factors in a Mexican population-based setting with gastroschisis: Further evidence for an underlying genetic susceptibility. *J Pediatr Surg.* 3468(17)30517-1

CAPÍTULO X

ANEXOS

10.1.- Carta de Aceptación a comité de ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. MARISOL IBARRA RAMIREZ

Investigador Principal
Departamento de Genética
Presente.-

Estimada Dra. Ibarra:

Le informo que el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el protocolo de investigación titulado **“Búsqueda de factores de riesgo en pacientes con gastrosquisis del estado de Nuevo León”** el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **GN15-006** participando además el Dr. Ismael Ibarra Nava, Dra. María Ofelia Sordia Puñeyro, QFB José Lugo Trampe, Dra. Patricia Arredondo Vázquez, Dr. José Alberto Gutiérrez Rodríguez y la Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal como Co-investigadores.

- Protocolo en extenso, de fecha 04 de mayo del 2015.
- Consentimiento Informado (Padres), de fecha 04 de mayo del 2015.
- Consentimiento Informado (Sujetos de Investigación), de fecha 04 de mayo del 2015.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
“Alere Flammam Veritatis”
Monterrey, Nuevo León, 19 de Mayo del 2015

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

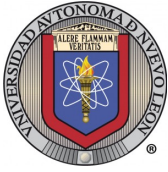
Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pta. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey N.L., México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



Septiembre 15, 2014

10.2.- Cuestionario de factores de Riesgo no genéticos de gastrosquisis



Cuestionario de maternidad para factores de riesgo de gastrosquisis, 2015

Nombre de la madre:

Edad de la madre:

Nombre del hijo(a):

Fecha de nacimiento:

Sección 1. Introducción

Este cuestionario tiene el propósito de saber más acerca de las causas que pudieran ocasionar el problema que tuvo su bebé durante y después del embarazo, llamado gastrosquisis.

Toda su información y sus respuestas serán confidenciales y serán utilizadas solamente con fines de estadística. Por esta razón le pedimos honestidad al momento de responder para poder tener información certera sobre usted y su hijo(a).

Sección 2. Concepción

1. ¿Cuántas semanas de embarazo tenía cuando se enteró de que estaba embarazada de (nombre del hijo)? *Escribir 0 en el recuadro si no sabe.

--

2. En los 3 meses antes de quedar embarazada, ¿tomó algún multivitamínico que contuviera ácido fólico o algún suplemento de ácido fólico?

	Sí	
	No	Ir a pregunta 4.

2.1 ¿Qué dosis tomaba?

	Dosis: _____
	No sé

3. ¿Lo tomaba todos los días?

	Sí
	No

4. ¿Hasta qué mes del embarazo empezó a tomar ácido fólico?

	Durante los primeros tres meses
	Después de los primeros tres meses

5. ¿Sabía usted que tomar ácido fólico desde antes del embarazo ayuda a prevenir algunos defectos del nacimiento?

	Sí
	No

Sección 3. Control prenatal

6. ¿Cuántas semanas de embarazo tenía cuando fue por primera vez a consultar por su embarazo?

7. ¿Cuántas consultas tuvo sobre su embarazo?

7.1 ¿En dónde consultó sobre su embarazo? *Señalar todas las que apliquen

	Centro de salud
	Hospital Universitario
	Hospital Regional Materno-Infantil
	Otro: _____
	No consulté

8. ¿Alguien le informó acerca de la malformación (gastrosquisis) que presentaba su hijo(a) durante algunas de sus consultas sobre su embarazo?

	Sí	
	No	Ir a sección 4.

8.1 ¿Cuántas semanas de embarazo tenía cuando le dijeron que su hijo(a) presentaba gastrosquisis? _____

Sección 4. Altura y peso

9. ¿Cuánto mide usted? _____

10. ¿Cuánto pesaba antes de su embarazo? _____

11. ¿Cuánto pesaba al final de su embarazo? _____

Sección 5. Hábitos durante el embarazo

12. Actualmente, ¿usted fuma?

	Diariamente	Cantidad: _____
	Ocasionalmente	Cantidad: _____
	No	

13. En los tres meses antes de su embarazo, o antes de saber que estaba embarazada, ¿fumó diariamente, ocasionalmente o nunca?

	Diariamente	Cantidad: _____
	Ocasionalmente	Cantidad: _____
	Nunca	

14. En los tres meses antes de su embarazo, o antes de saber que estaba embarazada, ¿consumió alcohol?

	No consumí durante ese período	<i>Ir a pregunta 16.</i>
	Menos de 1 vez al mes	
	1 vez al mes	
	De 2 a 3 veces al mes	
	1 vez a la semana	
	De 2 a 3 veces por semana	
	De 4 a 6 veces por semana	
	Todos los días	

15. En los días que ingería alcohol, ¿cuántas bebidas consumía?*

*1 bebida es cualquier tipo de cerveza con 300 mililitros (aproximadamente la cantidad de 1 cerveza de lata).

	Menos de 1 bebida
	1 bebida
	2 bebidas
	3 bebidas
	4 bebidas
	5 o más bebidas

En caso de consumir otras bebidas alcohólicas (tequila, vodka, whiskey, otras), especifique tipo, frecuencia y cantidad de consumo.

Ahora le voy a hacer preguntas sobre el uso de drogas. De nuevo le quiero recordar que todo lo que usted nos diga será estrictamente confidencial y la información recabada no se compartirá con nadie.

16. En los tres meses antes de su embarazo, o antes de saber que estaba embarazada, ¿consumió alguna droga (marihuana, cocaína, anfetaminas o derivados, solventes, gasolina, heroína u otra)?

	Sí	¿Cuál(es)? _____ _____
	No	<i>Ir a pregunta 18.</i>

17. ¿Con qué frecuencia consumía estas drogas durante este período? (Leer cada opción al entrevistado).

	Menos de 1 vez al mes
	1 a 3 veces por mes
	1 vez por semana
	Más de 1 vez por semana
	Todos los días

18. ¿Consumió café (con cafeína) durante el embarazo?

	Menos de 1 vez al mes
	1 a 3 veces por mes
	1 vez por semana
	Más de 1 vez por semana
	Todos los días

Sección 6. Factores específicos relacionados con gastrosquisis.

19. Edad de la madre durante el embarazo del niño(a) afectado con gastrosquisis:

	19 años o menor
	20 años a 35 años
	Mayor de 35 años

20. Edad del padre durante el embarazo del niño(a) afectado con gastrosquisis:

	19 años o menor
	20 años a 35 años
	Mayor de 35 años

21. Estado socioeconómico. ¿Cuál es el sueldo mensual que recibía usted y/o su pareja antes del nacimiento de su hijo(a)?

--

Sección 7. Medicamentos

22. ¿Consumió usted paracetamol, ibuprofeno o aspirina durante los primeros 3 meses de su embarazo? Marcar todas las que apliquen.

	Paracetamol
	Ibuprofeno
	Aspirina
	Cafiaspirina
	Diclofenaco
	Naproxeno
	Ninguna

23. ¿Con qué frecuencia consumió esos medicamentos?

	1 pastilla ocasional	Especificar causa y cada cuánto: _____ _____
	1 pastilla al día	
	2 pastillas al día	
	3 pastillas al día	

24. ¿Consumió alguno de los siguientes medicamentos durante el embarazo? *Señalar todos los que apliquen.

	Descongestivos como la pseudoefedrina o fenilpropanolamina o fenilefrina como Sensibit-D, Claritrin-D, Desenfriol-D, Next o antigripales	
	Anticonceptivos orales como Yasmín, Mesigyna, Radiance, Nordet, Diane, Gynovin, Minulet	
	Antihistamínicos como loratadina, cetirizina, difenhidramina, clorfenamina	
	Dextrometorfano como histiacil	
	Otro (especificar): _____	

Sección 8. Dieta

25. ¿Consumió durante su embarazo productos de origen animal como carne roja de res, carne de pollo y/o pescados como atunes, sardinas, filetes?

	Sí		1 vez a la semana
			2 a 3 veces a la semana
			5 a 6 veces a la semana

		Todos los días
	No	

25. ¿Consumió durante su embarazo frutas y verduras?

	Sí	1 vez a la semana
		2 a 3 veces a la semana
		5 a 6 veces a la semana
		Todos los días
	No	

26. ¿Consumió durante su embarazo productos lácteos como leche, quesos, cremas, y/o yogur?

	Sí	1 vez a la semana
		2 a 3 veces a la semana
		5 a 6 veces a la semana
		Todos los días
	No	

27. ¿Consumió durante su embarazo productos ricos en grasas como huevo, tocino, mantequilla, manteca de puerco y/o aceites?

	Sí	1 vez a la semana
		2 a 3 veces a la semana
		5 a 6 veces a la semana
		Todos los días
	No	

28. ¿Consumió durante su embarazo productos ricos en carbohidratos como pan, galletas, papas/"papitas", dulces y/o pastas?

	Sí	1 vez a la semana
		2 a 3 veces a la semana
		5 a 6 veces a la semana
		Todos los días
	No	

Sección 9. Otros factores

29. ¿Se realizó radiografías antes de saber de su embarazo y durante los primeros tres meses del mismo?

	Sí
	No

30. ¿Cuántas parejas sexuales ha tenido? _____

31. ¿Cuánto tiempo tiene/tenía con el padre de su hijo afectado con gastrosquisis? _____

32. ¿Sus hijos anteriores son del mismo padre de su hijo afectado con gastrosquisis?

	Sí
	No

Sección 10. Antecedentes gineco-obstréticos

33. ¿A qué edad tuvo su primera menstruación? _____

34. ¿Cuántos embarazos había tenido antes de tener a su hijo (nombre) con gastrosquisis?

35. ¿Ha tenido abortos?

	Sí	¿Cuántos (solamente antes de su embarazo con hijo con gastrosquisis)? _____
	No	

36. Durante el embarazo con su hijo (con gastrosquisis), ¿tuvo amenaza de aborto o trabajo de parto pretérmino (antes de las 37 semanas)?

	Amenaza de aborto
	Trabajo de parto pretérmino
	Ninguno

37. ¿Se ha realizado algún papanicolau?

	Sí	1 única vez ¿Edad? _____
		Cada año
		Cada 2-3 años
	No	
	No sé qué es un papanicolau	

Sección 11. Ambiente

38. ¿Usted trabajaba 3 meses antes de su embarazo o durante los primeros 3 meses de embarazo?

	Sí	Ir a pregunta 39
	No	Ir a pregunta 43.

39. ¿Cuál era/es su trabajo? Preguntar por ocupación y puesto.

40. ¿Estuvo expuesta en este trabajo a altas temperaturas?

	Sí
	No

41. ¿Estuvo expuesta a químicos o sustancias tóxicas durante este trabajo?

	Sí	¿Cuál(es)?
	No	

42. ¿Estuvo expuesta a radiación durante este trabajo?

	Sí
	No

43. En los 3 meses antes de quedar embarazada y/o durante los primeros 3 meses de su embarazo, ¿estuvo en contacto con personas o niños que tuvieran varicela, sarampión o rubéola u algún otro agente biológico?

	Varicela	
	Rubéola	
	Sarampión	
	Otra	¿Cuál? _____
	Ninguna	

Sección 12. Enfermedades antes y durante el embarazo

44. ¿Usted padece o padecía alguna de estas enfermedades antes de su embarazo con su hijo afectado con gastrosquisis?

	Diabetes
	Hipertensión/presión alta
	Enfermedades de transmisión sexual como sífilis, gonorrea, clamidia, VIH
	Enfermedades autoinmunes como lupus, artritis reumatoide
	Epilepsia
	Otras: _____

45. ¿Usted padeció alguna enfermedad durante su embarazo con su hijo afectado con gastrosquisis?

	Diabetes gestacional/diabetes del embarazo
	Preeclampsia
	Infecciones como pielonefritis y/o infecciones de vías urinarias bajas, meningitis, neumonía, VIH/SIDA
	Otras: _____

46. ¿Le realizaron durante su embarazo prueba de tolerancia a la glucosa donde le dan a tomar una bebida muy dulce?

	Sí
	No

47. ¿El resultado fue normal?

	Sí
	No

Sección 13. Manejo

48. ¿Cuál fue el manejo de su hijo después de nacido?

	Internamiento hospitalario	¿Cuánto tiempo? _____
	Quirúrgico	¿Cuántas cirugías ha tenido? _____
	Mi hijo falleció antes o inmediatamente después de nacer	Si murió antes de nacer, ¿cuántas semanas tenía cuando falleció? _____

49. ¿Su hijo presenta alguna secuela?

Sección 14. Exploración física

50. ¿De qué lado es el defecto?

	Izquierdo
	Derecho

51. Somatometría

Talla		P:
Peso		P:
PC		P:
Otros		

52. Desarrollo psicomotor

Sostén cefálico	
Sonrisa social	
Giro sobre sí mismo	

Sedestación	
Gateo	
Marcha	
Dentición	
Habla	
Control de esfínteres	
Otros	

53. Otras malformaciones/dismorfias asociadas

Agradecimientos por su tiempo.

CAPÍTULO XI
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Ana Beatriz Hinojosa Amaya

Candidato para el Grado de
Especialista en Genética Médica

Tesis: “**BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON GASTROSQUISIS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA**”.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, México el día 9 de marzo de 1989. Hija de José Miguel Hinojosa Lezama y Leonor Guadalupe Amaya Guerra, actualmente residente de Monterrey, Nuevo León.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2013, tercer lugar en la generación.

Experiencia Profesional: Residente de Genética Médica del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde Marzo de 2015 hasta Febrero de 2018.